Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg-Lahn
Direktor: Geh. Med. Rat Professor Dr. med. E. Kehrer

Die Einwirkung von Coli-Toxin und der Gifte von Schlangen, Kröten und des Salamanders auf den exstirpierten überlebenden Meerschweinchen-Uterus

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

HELMUT STORCH
Med. Prakt. aus Neuwied a. Rh.

MARBURG-LAHN 1935
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 21. Februar 1936.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E. Kehrer

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0064

Es ist von jeher reizvoll gewesen, die Ursachen der beginnenden Wehentätigkeit und damit der Geburt zu erforschen. Mauriceau (1668) trat der bis dahin geltenden Lehre des Hippokrates, daß das in Kopflage befindliche Kind durch Anstemmen der Füße an den Gebärmuttergrund seinen Austrittsweg finde, entgegen. Er führte die Ursache der Geburt auf übermäßige Ausdehnung des Uterus zurück. Petit (1799), Dubois (1833), Kilian (1847) vertraten die Ansicht, daß durch den Druck der vorliegenden Kindsteile auf die unteren Partien des Uterus die Wehentätigkeit ausgelöst würde. Andere wiederum glaubten, daß die allmählich vom Uterus sich lösenden Eihäute als Fremdkörper wirkten und so Kontraktionen erregten. Nachdem man in dem Uterus ein muskulöses Organ erkannt hatte, wurden zahllose Versuche über die motorischen Funktionen derselben angestellt.

Zur Erforschung der Uterusbewegungen am Tier sind eine ganze Reihe von Methoden ausgearbeitet worden. Die primitivste besteht in der Beobachtung des in situ befindlichen Uterus bei eröffneter Bauchhöhle des eben getöteten oder lebend-narkotisierten Tieres. Mit dieser Methode waren zahlreiche Fehlerquellen verbunden, die darin zum Ausdruck kamen, daß einige Erscheinungen, wie das Blaß- und Kleinwerden des Uterus bald als Kontraktionen der Uterusmuskulatur, bald als Folgen eines Spasmus der Gefäße gedeutet wurden. Bessere und einwandfreiere Resultate wurden erzielt, als Frommel die graphische Registrierung der Uteruskontraktionen in Anwendung brachte. Auch bei dieser Versuchsanordnung blieb der Uterus im Zusammenhang mit dem Körper. Einen wesentlichen Fortschritt brachte die Untersuchung des exstirpierten und in körperwarmer Ringer'scher oder Locke'scher Natriumlösung mit Sauerstoffdurchperlung gebrachten überlebenden Uterus, nach dem von E. Kehrer (1905) angegebenen Verfahren, das heute überall bei physiologisch-pharmakologischen Versuchen im Gebrauch ist. Dabei registriert das Organ seine Bewegungen vermittels einer

Schreibhebelvorrichtung auf dem berußten Papier der sich gleichmäßig drehenden Kymographiontrommel.

Bis heute besteht noch keine Einigkeit darüber, ob der virginelle, gravide oder puerperale Uterus für physiologische und pharmakologische Untersuchungen am besten geeignet ist. Der schwangere Uterus zeigt viel ausgiebigere Spontankontraktionen als der virginelle. Der puerperale Uterus steht diesbezüglich in der Mitte zwischen beiden. Zu den automatischen Bewegungen des schwangeren Uterus ist zu sagen, daß er sehr energische, langanhaltende Kontraktionen macht, deren Lösung allmählich erfolgt, (E. Kehrer) und an die sich größere Pausen der Erschlaffung anschließen. Die Zusammenziehungen gehen spontan vor sich. Das gravide Organ reagiert viel energischer auf mechanische, thermische und chemische Reize als das nicht gravide, (E. Kehrer) was bei der enormen Hyperplasie der Muskelzellen durchaus verständlich ist. Ich selbst konnte bei meinen später zu besprechenden Versuchen beobachten, daß bei einem graviden Meerschweinchenuterus bei starker mechanischer Reizung ein Abortus entstand. Trotzdem ist der schwangere Uterus nach E. Kehrer infolge starker und zugleich meist unregelmäßiger Bewegungen zu genauen Versuchen nicht gut zu gebrauchen, weil man nie recht weiß, welche Kontraktionen spontan erfolgen oder als Effekt der Zugabe irgend eines Mittels aufzufassen sind. Der puerperale, besonders der frischpuerperale Uterus aber neigt zur Erschlaffung und Erschöpfung. Auch er ist daher für die Prüfung von Wehenmitteln nicht geeignet. So ist der viriginelle Uterus das beste Objekt zur Untersuchung der automatischen Bewegungen und ihrer Beeinflussung durch Gifte und Wehenmittel der verschiedensten Art. Aber manche haben ihm Spontanbewegungen abgesprochen, was Frommel, Kurdinowsky und E. Kehrer widerlegen konnten. Sogar der Uterus der neugeborenen Katze führt schon kleinste automatische Bewegungen aus.

Genau so empfindlich wie gegen mechanische Reize ist der überlebende Uterus auch gegen thermische Einflüsse. E. Kehrer konnte an einer Reihe von Versuchen feststellen, daß die untere Grenze der Lebensfähigkeit bei 17—20° C., die obere bei 66° C. liegt. Bei ganz niederen oder ganz hohen Temperaturen erfolgt Tonusabnahme und Stillstand der Uterusbewegungen.

Von großer Bedeutung auf die automatischen Uterusbewegungen sind Schwankungen in der Sauerstoffzufuhr. Gerade hier zeigt sich nach E. Kehrer der exstirpierte über-

lebende Uterus als ein auf die allerfeinsten Einflüsse mimosenhaft reagierendes Organ. Läßt die Sauerstoffzufuhr nach oder wird sie gar unterbrochen, so werden die Bewegungen immer lahmer, um schließlich aufzuhören. Tritt gleichzeitig mit der Sauerstoffabnahme eine Kohlensäureüberladung ein, so antwortet der Uterus zunächst mit einer Erregung, um bald unter Tonusabnahme zum Stillstand und zum Absterben zu kommen. (E. Kehrer).

An den Hörnern des exstirpierten, lediglich in körperwarme Nährlösung eingelegten, aber nicht zur graphischen Registrierung suspendierten Uterus kann man darmartige, peristaltische Bewegungen feststellen, die meist vom tubaren Ende zur Cervix laufen, seltener den entgegengesetzten Weg nehmen. Obwohl beim Uterus bicornis des Meerschweinchens die beiden Hörner sich gleichzeitig kontrahieren können, so vermögen diese Bewegungen doch auch unabhängig voneinander zu erfolgen. Immerhin ist Synchronismus und Synergismus die Regel, solange Horn, Cervix und Vagina in Zusammenhang stehen. Ließ E. Kehrer die automatischen Bewegungen des exstirpierten Uterus, der Tuben, Scheide und Mutterbänder mit Hilfe des Kymographions getrennt niederschreiben, so war festzustellen, daß die Bewegungen der einzelnen Uterusabschnitte ungleichartig sind. Während dem Uterushorn pendelnde Bewegungen gleichwie dem Darm eigen waren, machte die Cervix weniger lebhafte, oft aber intensivere Kontraktionen.

Damit kommen wir zur Intensität der Uterusbewegungen. Man konnte nachweisen, daß sie zu verschiedenen Zeiten der geschlechtlichen Entwicklung verschieden ist, und daß Optimum in der Brunstzeit und in der ersten Hälfte der Schwangerschaft liegt (E. Kehrer). Aber auch Spezies und Alter der Tiere, und vor allem die Jahreszeit und der körperliche Zustand des Tieres pflegen die Uterusbewegungen entscheidend zu beeinflussen. Kehrer fand die Bewegungen des Uterus am lebhaftesten im Frühjahr, was mit dem allgemeinen Erwachen der Organfunktionen zusammenhängen dürfte. Die Zeit des Erwachens der Natur ist daher zu experimentellen Untersuchungen über die motorischen Funktionen des Uterus am ehesten geeignet.

Holste will die Beobachtung gemacht haben, daß beim Fortleben des isolierten Uterus in der Nährlösung Stoffwechselprodukte entstehen, deren Anhäufung als physiologische Reize auf ihn wirken, also seine Lebenstätigkeit erhöhen. Diese Stoffe sollen sich beim überlebenden Organ

in der Muskulatur oder in der Ringerlösung sammeln, während die beim lebenden Tier durch dissimilatorische Vorgänge gebildeten chemischen Körper durch die Blut- und Lymphbahnen abtransportiert werden. Wurde die Ringerlösung, in welcher der Uterus schon längere Zeit überlebend gehalten wurde, durch frische ersetzt, so konnte Holste immer eine Schwächung der Energie der Bewegungen feststellen.

Die Frage nach dem Ursprung der Kontraktionen des überlebenden Uterus, ob sie myogener oder neurogener Art sind, konnte bis heute noch nicht sicher entschieden werden.

Festgestellt ist, daß die menschliche Gebärmutter eine Menge fein verzweigter Nervenfasern aufweist. Während frühere Autoren multipolare Ganglienzellen, die in der Submucosa und in der Wand des Uterus zu Nervenknoten zusammenliefen, festgestellt haben wollen, ergaben die Untersuchungen von Dahl, daß die Muskulatur und Schleimhaut der menschlichen Gebärmutter fast ganz frei von Ganglienzellen sind. Nur vereinzelt erscheinen solche an den Hornpartien des Uterus, da, wo die Ligg. rotunda und Tuben abgehen. Ein größeres gangliöses Nervengeflecht wurde dagegen in der Umgebung der Cervix uteri gefunden, das nach seinem Entdecker als Frankenhäuser'scher Plexus s. Zervikalganglien bezeichnet wurde. Von ihm aus wird der größte Teil des Genitalapparates, vor allen Dingen der Uterus und die Tuben versorgt. Die großen zu diesem Plexus führenden Aeste nannte man Plexus hypogastricus. Das Nervengeflecht steht in zahlreichen Verbindungen mit dem vegetativen Nervensystem. Der vom Ganglion mesentericum inferius abgehende, beiderseits zwischen dem Promontorium und den Vasa iliaca communis herumziehende Plexus hypogastricus stellt als sympathischer motorischer Nerv die Hauptverbindung mit dem Sympaticus her. Zerebrospinale Fasern kommen durch die Nervi communicantes auf dem Wege über diese sympathischen Geflechte zum Uterus. Vom Sakralmark gehen die Wurzeln des Plexus ab und ziehen vorwiegend zu den Frankenhäuser'schen Cervikalganglien, können aber auch direkt zum Uterus verlaufen.

Daß eine weitgehende Unabhängigkeit des Uterus in seinen motorischen Funktionen vom zerebrospinalen und sympathischen Nervensystem besteht, ersieht man aus der Tatsache, daß bei vollständiger Lähmung der unteren Körperhälfte infolge von Erkrankungen des Lendenmarks oder nach operativer Durchschneidung desselben am Tier, wie der bekannte Goltz'sche Versuch an der Hündin zuerst gezeigt hat, die

Spontangeburt eintreten kann. Kurdinowsky und E. Kehrer haben an der herausgenommenen Gebärmutter, die frei von Nerven war, langanhaltende Kontraktionen gesehen. Letzterer konnte an den hochträchtigen Organen der Hündin und Katze, des Meerschweinchens und des Kaninchens sogar Ausstoßung der Früchte beobachten.

Kehrer zeigte auch, daß der Uterus durch Reizung verschiedener Nerven beeinflußt werden kann. Nach Reizung des Vagus folgte auf eine rasch vergehende Erregung eine kurz dauernde Hemmung. Bei Durchschneidung des Splanchnikus trat eine starke Energiezunahme der Bewegungen auf.

Eine Unmenge von experimentellen Untersuchungen am überlebenden Uterus wurden gemacht, um unsere Kenntnisse über die Beeinflussung der Bewegungen der Gebärmutter durch verschiedene Gifte und Medikamente zu vervollständigen. Chinin, Hydrastis, Kortanin, Mutterkornpräparate, die alle in der Geburtshilfe und Gynäkologie häufig Verwendung finden, wurden auf ihre Wirkung dem überlebenden Uterus gegenüber vor allem durch Kehrer geprüft. Er untersuchte u. a. die Beeinflussung des Uterus durch eine Reihe therapeutisch verwendeter Gifte wie: Atropin, Pilocarpin, Physostigmin, Strophantin, Strychnin, Morphium, Nicotin. Neben diesen Alkaloiden wurden verschiedene Hormone, das des Hypophysenhinterlappens (Pituitrin), das des Nebennierenmarks (Adrenalin, Suprarenin) Kurdinowsky, E. Kehrer u. a.), das der Schilddrüse Thyreoidin (E. Kehrer) untersucht. Die enorm tonussteigernde und kontraktionserregende Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons ist bei der glatten Muskulatur des Darmes zuerst von dem englischen Physiologen Schäfer und gleichzeitig durch E. Kehrer beim exstirpierten überlebenden Uterus nachgewiesen worden.

Klinischer und toxikologischer Teil.

Es ist bekannt, daß gewisse infektiöse Erkrankungen wie Appendicitis, Pneumonie, Angina, Typhus, Grippe usw. den graviden Uterus zu vorzeitiger Wehentätigkeit bringen und so Fehl- oder Frühgeburten veranlassen können. Wir wissen aber nicht, auf welchem Wege diese Uteruskontraktionen zustande kommen. Wirken Bakterientoxine vom Blut aus, in dem sie kreisen, auf den Uterus? Wirken sie nur auf die glattmuskeligen Arterienwände und entsteht etwa durch deren Kontraktion eine Anaemie des Uterus, die diese Bewegungen

auslöst oder wirken die Toxine auf das freilich noch immer etwas hypothetische Hauptwehenzentrum im Lumbalmark?

Entgegen diesen Möglichkeiten ist die aufsteigende Infektion von der Vagina in den Uterus bekannt. Sie hat völliges Verschwinden, ja Versagen der vorher regelmäßigen Wehentätigkeit und eine Erscheinung zur Folge, die als Tympania uteri genugsam bekannt ist. Ein solcher Uterus hat die Fähigkeit, selbst auf hochdosierte Wehenmittel mit Kontraktionen zu antworten, vollkommen verloren. Kehrer nimmt an, daß die im Fruchtwasser gebildeten Bakterientoxine durch Amnion, Chorion und Decidua zur Uterusmuskulatur gelangen und entweder diese direkt oder die im Myometrium gelegenen Nervennetze schädigen.

Es ist mir die Aufgabe gestellt worden, die Wirkung einer Reihe von Toxinen auf den exstirpierten überlebenden Uterus von Meerschweinchen zu untersuchen. Zur Prüfung gelangten Colitoxine, sowie die Gifte von Schlangen, Kröten und Salamandern.

Bei den Versuchen mit schwangeren und nicht schwangeren Meerschweinchen gebrauchte ich als Nährflüssigkeit zunächst Ringer und Tyrodelösung. Nachdem festgestellt werden konnte, daß kein wesentlicher Unterschied in der Benutzung dieser beiden Flüssigkeiten bestand, ließ ich den Uterus ausschließlich in Ringerlösung folgender Zusammensetzung arbeiten:

Ringerlösung:

NaCl	9,0 g
KCl	0,42 g
$CaCl_2$	0,24 g
$NaHCO_3$	0,2 g
Aq. dest. ad	1000,0

Bis heute sind nur wenige Versuche über die Beeinflussung der Uterusbewegungen durch Toxine gemacht worden. Als erster hat E. Kehrer (1907) den Einfluß der Gifte von Schlangen, und zwar von Crotalus horridus und Cobra, untersucht und festgestellt, daß beide schon in kleinsten Dosen derart gewaltige Erregungsmittel für den Uterus darstellen, daß sie nicht hinter den stärksten Wehenmitteln: Hypophysin und Adrenalin zurücktreten, ja diese sogar noch übertreffen. Ohwerk (1934) hat in der Marburger Frauenklinik Versuche über die Beeinflussung des schwangeren und nichtschwangeren Meerschweinchenuterus durch eine Reihe von Bakterientoxinen angestellt; er prüfte diejenigen von Streptococcus haemolyticus und anhaemolyticus, von Staphylococcus

und Colibazillus und fand, daß der nichtgravide, exstirpierte und überlebend gehaltene Meerschweinchenuterus auf alle diese Bakteriengifte mit einer Verstärkung des Tonus und der Pendelbewegungen antwortete. Der gravide überlebende Meerschweinchenuterus sprach auf Streptococcen- und Staphylococcentoxin im gleichen Sinne der Erregung an wie der nichtgravide; der schwangere Uterus antwortete auf Colitoxin mit vollständigem Stillstand der automatischen Bewegungen.

Da die Untersuchungen über die Wirkungen der Bakterientoxine auf die motorische Funktion des Uterus Aufklärung bringen sollen, ob es Bakterientoxine sind, die bei intraamnialer Infektion auf die Uterusmuskulatur hemmend wirken, bediente sich Ohwerk, und wie später auch ich, des Fruchtwassers als Nährsubstrat für die Toxindarstellung. Damit sollten die Versuchsverhältnisse den natürlichen Vorgängen bei intraamnialer Infektion nach Möglichkeit entsprechen.

Bei den weiteren bakteriologischen Vorarbeiten verfuhr ich genau so wie Ohwerk. Das im Geburtssaal nach Blasensprung in einem sterilen Gefäß aufgefangene Fruchtwasser wurde, wenn es frei von Blut und Mekonium war, im Seitz'schen Entkeimungsfilter sterilisiert. Erwies sich nach einer zweitägigen Sterilisationsprobe auf Blutagar und Traubenzuckerbouillon das Fruchtwasser als keimfrei, so wurde es mit pathogenen Colibakterien beimpft. Wachstumsproben auf Blutagar oder Traubenzuckerbouillon und Untersuchungen im hängenden Tropfen, sowie im nach Gram gefärbten Präparat schlossen sich an. Erst, wenn keine Bakterien mehr nachzuweisen waren, wurde das Fruchtwasser zu den Versuchen verwendet. Wuchsen noch Bakterienkulturen auf den Nährböden, so wurden die Kulturen durch den Seitz'schen Entkeimungsfilter mittels der Wasserstrahlpumpe durchgesaugt. Das jetzt keimfrei gewordene Filtrat, in welchem das Colitoxin wohl in Lösung war, wurde zum Tierversuch verwendet. Das mit Colibakterien beimpfte Fruchtwasser wurde erst am 5., 10. oder 15. Tag nach der erfolgten Beimpfung auf seine Wirkung hin untersucht. Bei den Versuchen stellte es sich heraus, daß es in der Wirkungsweise der Filtrate keine Rolle spielte, ob nun 5 Tage oder noch länger Bakterien gewachsen waren.

Im übrigen scheinen über die Wirkung von Colibazillen-Toxine auf die glatte Muskulatur keine Arbeiten vorzuliegen. Wenigstens habe ich in der Literatur nichts finden können, was die Frage experimentell zu beantworten versucht. Ob

Paracolistämme, und zwar keimfreie Infiltrate von Paracoli-Kulturen auf den überlebenden Kaninchendarm einwirken, haben Hassmann und Scharfetter untersucht. Sie beobachteten eine ausgesprochene Wirkung in dem Sinne, daß durch kleinere Dosen die Peristaltik und der Tonus der Darmmuskulatur erregt, durch starke Konzentration aber gelähmt wurde. Je schwerer die Darmerkrankung war, aus welcher die Paracolistämme gewonnen waren, desto stärker war die toxische Wirkung des Kulturinfiltrates, die vermutlich auf Ausscheidungsstoffe der Paracolibazillen zurückzuführen war. Auch wenn die Paracolistämme direkt auf dem Weg der Kultur in gewöhnliche Colistämme übergingen, blieb die toxische Wirkung auf den Kaninchendarm zunächst noch in gleicher Weise erhalten. Im Gegensatz dazu beeinflußten Infiltrate von normalen Colistämmen die Darmmuskulatur des Kaninchens nicht. Die Untersucher zogen aus ihren Experimenten für die menschliche Pathologie den Schluß, daß sich im kindlichen Darmkanal ähnliche Vorgänge abspielen wie im überlebenden Kaninchendarm und daß bei längerem Verweilen der pathogenen Keime in den Darmwegen deren Giftstoffe lähmend auf die Peristaltik und den Tonus der Darmmuskulatur wirken und auf diese Weise zu dem gefürchteten „großen Bauch“ bei den Säuglingstoxikosen Veranlassung geben.

Ferner sollte tierexperimentell geprüft werden, welche Wirkung die Gifte von Schlangen auf den exstirpierten überlebenden Uterus des Meerschweinchens ausüben. Zu den Experimenten wurden folgende 4 Schlangengifte verwendet: Vipera ammodytes, Crotallus, Ancistrodon contotrix und Mocassin. Außerdem machte ich noch Versuche mit dem Krötengift Cinobuffagin und dem Salamandergift Samandarin.

Nach der Meinung von Lewin ist es durchaus möglich, daß durch die von Schlangengiften bekannten Wirkungen ein Abortus eingeleitet werden kann. Er sagt: „Schon die Atemstörungen, die als Folge der Vergiftung eintreten, und meist hochgradig sind, würden einen Abort begreifen lassen. Aber selbst wenn diese nicht vorhanden wären, könnten die eigentümlichen Blutungen aus Körperhöhlen, die vielleicht auf einer akuten Gefäßveränderung beruhen und nicht selten nach Schlangenbissen vorkommen, einen Abort verständlich machen, sobald der Uterus in Mitleidenschaft gezogen ist.“

Zwei in der Literatur von Eisner und Müller veröffentlichte Fälle führt Lewin an:

„Eine 35jährige Frau, die im 5. Monat schwanger war, wurde von einer Kreuzotter am Fuß, und zwar gerade in einen

Varixknoten hineingebissen. Nicht lange darauf schwand das Bewußtsein, um erst nach 4 Stunden wiederzukehren. Die Kranke fühlte sich eiskalt an und war zyanotisch. Die Berührung der Cornea löste kaum merklich einen Reflex aus. Der Puls war kaum fühlbar, der Gang des Herzens gleichwohl ziemlich ruhig und kräftig. Bei fortwährendem Brechreiz gingen per anum blutige Massen ab. Nach 6 Stunden erfolgte der Abortus."

„In einem anderen Falle soll bei einer im 8. Monat schwangeren Frau nach Kreuzotterbiß Frühgeburt eingetreten sein. Das Kind soll gesund und kräftig, der Zeit entsprechend gewesen sein, schwarzbraun ausgesehen und nur einen halben Tag gelebt haben."

Die Gewinnung und das Sammeln von Schlangengiften geschehen nach mehreren Methoden. Einmal läßt man die am Kopf gefaßte Schlange in ein Uhrglas beißen, in das dann das Giftsekret aus den Giftzähnen ausfließt. Zur Konservierung muß das ausgeflossene Gift bei niedriger Temperatur getrocknet werden. Höhere Temperaturen lassen die giftigen Bestandteile des Sekretes Veränderungen erleiden. — Nach einer anderen Methode läßt man die Schlange in einen Wattebausch oder ein Schwämmchen beißen, aus denen dann das Gift mit Wasser extrahiert wird. — Stehen mehrere Schlangen zur Verfügung, so kann man nach Tötung der Tiere die Giftdrüsen herauspräparieren, sie anstechen, den Inhalt dann herauspressen und trocknen.

Die Wirkungen der Schlangengifte sind lokaler und allgemeiner Natur. Die resorptiven Wirkungen erstrecken sich zur Hauptsache auf das Centralnervensystem, auf periphere motorische Endapparate und zuletzt auf den Zirkulationsapparat.

Magenta stellte Untersuchungen mit verschiedenen Schlangengiften am isolierten Froschherzen an; er beobachtete eine lähmende Wirkung. Versuche am isolierten Froschmuskel durch Houssay, Negrete und Mazzocco ließen sehen, daß Schlangengifte Abnahme und schließlich Aufhebung der Erregbarkeit unter starken, spontanen Zuckungen und Fibrillationen verursachten.

Pharmakologisch gesehen sind die Schlangengifte Protoplasmagifte, die in ihren Wirkungen den Sapotoxinen sehr nahe kommen.

Das frische Schlangengift pflegt eine klare, etwas viskose Flüssigkeit darzustellen. Die Trockensubstanz desselben

setzt sich zur Hauptsache aus folgenden Bestandteilen zusammen:

1. Durch Hitze koagulierbares Eiweiß: Albumin, Globulin.
2. Durch Hitze nicht koagulierbare Eiweißderivate: Albumosen.
3. Mucin oder mucinartige Körper.
4. Fermente.
5. Fette.
6. Salze, und zwar Chloride und Phosphate von Calzium, Magnesium und Ammonium.

Bei den toxikologisch wichtigsten und wirksamsten Bestandteilen der Schlangensekrete handelt es sich nicht wie erst in neuester Zeit festgestellt wurde, um fermentartig wirkende Stoffe. Denn, ohne an Wirksamkeit einzubüßen, vertragen die Schlangengifte noch Temperaturen, bei denen ohne Zweifel die Wirkung der Fermente zerstört werden würde. Lucien Bonaparte (1843) wollte auf Grund seiner Untersuchungen festgestellt haben, daß die wirksamen Bestandteile der Schlangengifte in giftigen Eiweißkörpern oder deren Derivaten vorhanden sind. Schlossberger und Ishimori hielten die Toxine der Giftschlangen für polyvalente Gifte, die sich aus verschiedenen monotropen Komponenten zusammensetzen. „Als solche Partialgifte sind neurotoxische, cytotoxische und haemotoxische Prinzipien zu unterscheiden."

Nach Calmette erregt das Neurotoxin des Schlangengiftes die Nervenzellen. Ein anderer Bestandteil desselben, das Haemorrhagin, schädigt das Endothel der Blutgefäße. Das Haemolysin löst die roten Blutkörperchen auf. Die proteolytischen Bestandteile des Giftes erzeugen Fibrinbildung und lähmen die Muskulatur.

Mannigfacher Art sind auch die Wirkungen des Schlangengiftes auf die Gewebe und Organe des Körpers. Bei den Tieren ruft es fettige Degeneration des Herzmuskels und Nekrosen der Leberzellen hervor. In den Nieren kann man Exsudatbildung beobachten. Die Lunge ist von zahlreichen Infarkten durchsetzt.

Wie schwer das Schlangengift das Nervengewebe angreift, ist nicht so leicht festzustellen. Bei starker und lange dauernder Vergiftung konnte man Veränderungen der Nissl'schen Schollen feststellen, ebenso ein Dunkelwerden der Zellkerne und einen Zerfall der Nucleoli.

Durch Zerstörung der Thrombokinase des Blutes durch das Schlangengift wird die Blutgerinnung gehemmt. Andere

Schlangengifte dagegen üben eine koagulierende Wirkung auf das Blut aus. Trotz der Zerstörung der Thrombokinase des Blutes tritt keine Gerinnungshemmung ein, da das Gift selbst thrombinartige Eigenschaften besitzt.

Bei der Einwirkung des Schlangengiftes auf Leucocyten verlieren diese ihre Bewegungsmöglichkeit, ballen sich zusammen und lösen sich schließlich auf.

Auch in den Hautdrüsensekreten gewisser nackter Amphibien sind giftige Substanzen enthalten. Die gemeine Kröte, Bufo vulgaris, erkannte schon das Altertum (Nikander) als giftig. Gratiolet und Cloéz (1851) sowie Vulpian (1854) wiesen die Giftigkeit des rahmartigen Hautdrüsensekretes der Kröte nach. Aus der Haut von Kröten konnte Faust zwei giftige Bestandteile extrahieren: das Bufotalin und das schwächer wirkende Bufonin.

Zur Darstellung der Krötengifte tötete Wieland die Tiere mit Chloroform, häutete sie ab und ließ die abgezogenen Häute dann in 96%igem Alkohol liegen. Der Alkohol sollte eine Gerinnung des Eiweißes und des Mucins hervorrufen. Um eine möglichst vollkommene Extraktion zu erreichen, blieben die Häute 2—3 Wochen in diesem Alkohol liegen. Die daraus resultierende braune alkoholische Lösung ließ er dann zunächst bei gewöhnlichem Druck später im Vakuum eindampfen. Der Rückstand wurde in einem Mörser zerkleinert, und die noch klebrige Substanz zur Beseitigung des Fettes mit Gasolin durchgeschüttelt. Nach nochmaliger Eintrocknung im Vakuum wird es wiederum pulverisiert, um schließlich mit absolutem Aether so lange extrahiert zu werden, bis sich alle unlösliche Substanz ausgeschieden hat.

Das von Kodama (1921) aus dem Hautdrüsensekret von Bufo vulgare hergestellte Bufagin hat eine ausgesprochene digitalisartige Wirkung; es bringt wie Digitalis die peripheren Gefäße zur Kontraktion. Auf das Nervensystem wirkt es zuerst durch Reizung, danach bei höheren Dosen durch Lähmung der motorischen Nervenendigungen.

Die digitalisähnliche Wirkung des Bufotalins äußert sich in einer Verminderung der Pulszahl und in einer Verstärkung der Systolen, wobei es schließlich zum systolischen Stillstand des Herzens führt.

Beim Salamander befinden sich die eigentlichen Giftdrüsen an bestimmten Stellen des Rückens und hinter den Augen. Das giftige Sekret, das der Salamander reflektorisch einige Centimeter ausspritzen kann, ist eine zähe, weiße Flüssigkeit. Deren chemische Beschaffenheit wurde zuerst von Za-

Iesky (1866) untersucht. Er erhielt eine amorphe organische Base, der er die Formel $C_{68}H_{60}N_2O_{10}$ gab. Das Gift erhielt von ihm den Namen Samandarin.

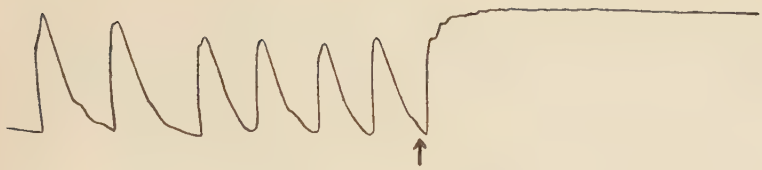
Faust ist es gelungen, dieses Sekret in Form von Kristallen zu gewinnen. Aus 800 Salamandern konnte er beinahe 1.8 g schwefelsaures Samandarin bekommen. Die Kristalle hatten die Form von Nadeln. Das Salamandergift ist nach Faust ein Derivat des Chinolins, das pharmakologisch in die Reihe der Krampfgifte eingereiht wurde. In erster Linie wirkt das Samandarin auf das Zentralnervensystem. Die Zentren des verlängerten Markes werden zuerst gereizt und dann gelähmt.

Gessner hat bei seinen Versuchen über die Wirkung von Krampfgiften auf ein glattmuskeliges Organ, den isolierten überlebenden Rüssel des Meerwurms, festgestellt, daß das Samandarin Tonussteigerung und Erregung der rhythmischen Kontraktionen unter Zunahme der Frequenz und Abnahme der Amplituden hervorruft.

Bei meinen Tierversuchen nach der von E. Kehrer am überlebenden Uterus angegebenen Methode verfuhr ich folgendermaßen: Das Meerschweinchen wurde durch Nackenschläge getötet und danach die Bauchhöhle durch einen medianen Bauchdeckenschnitt schnell eröffnet. Die beiden Uterushörner wurden freigelegt. Das eine Uterushorn wurde am zugehörigen Ovarium mit einer feinen Pinzette gefaßt, vom Ligamentum latum sorgfältig, ohne einen mechanischen Reiz auszuüben, abgelöst und dann an dem Uebergang zur Vagina abgeschnitten. Das so freipräparierte Uterushorn wurde sofort in körperwarme, von Sauerstoff konstant durchströmte Ringerlösung gelegt. Sodann wurde es mit dem Ligamentum ovarii an einem rechtwinklig gebogenen Glasstab locker angebunden. Erst nachdem sich der Uterus in der Ringerlösung einige Zeit erholt hatte, wurde er mit der Schreibhebelvorrichtung verbunden. Und erst als er einige Zeit seine pendelförmigen Kontraktionen graphisch registriert hatte, wurde der Ringerlösung das auf seine Wirkung zu untersuchende Toxin zugesetzt.

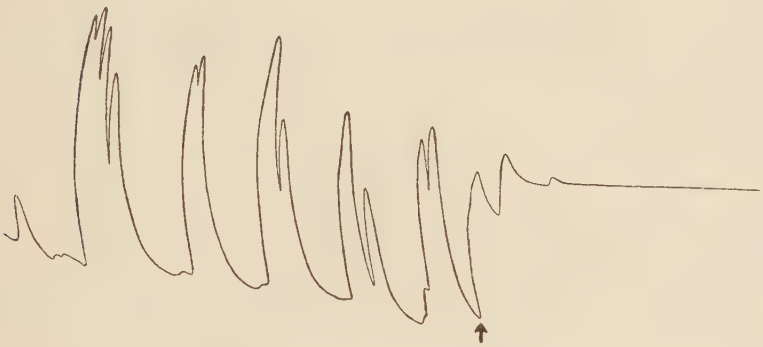
Nun kommen wir zu der Betrachtung einiger Kurven:

Abb. 1 läßt die Beeinflussung der normalen automatischen Pendelbewegungen des in Ringerlösung befindlichen Uterushorns eines virginellen Tieres durch 10 ccm mit Kolibazillen beimpften Fruchtwassers erkennen. Bei sofortiger enormer Tonussteigerung kontrahiert sich der Uterus sehr



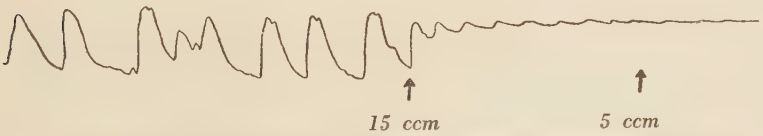
1. 10 ccm Fruchtwasser mit Bakterium coli beimpft

stark und geht lange Zeit in einen fast tetanischen Zustand über. — Alle übrigen Versuche am virginellen Meerschweinchen-Uterus mit kolitoxinhaltigem Fruchtwasser zeigten genau dasselbe Resultat.



2. 25 ccm Fruchtwasser mit Bakterium coli beimpft (schwangerer Uterus)

Abb. 2 zeigt, daß in der Wirkungsweise des kolitoxinhaltigen Fruchtwassers auf den graviden Uterus kein Unterschied besteht gegenüber der bei Kurve I gesehenen Reaktionsweise des virginellen Uterus.

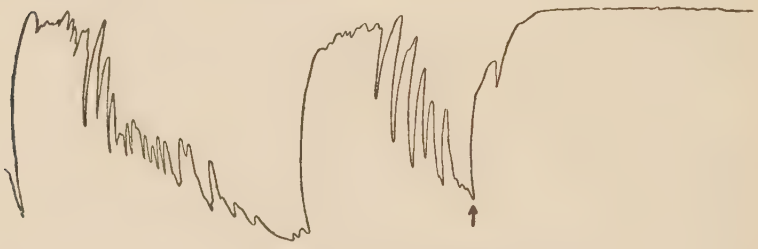


3. Fruchtwasser mit Bakt. coli beimpft (frisch puerperaler Uterus)

Abb. 3. Hier wurde ein frisch puerperaler Uterus auf seine Reaktion gegenüber Kolitoxin geprüft. Er zeigt dasselbe Verhalten wie der virginelle und gravide Uterus.

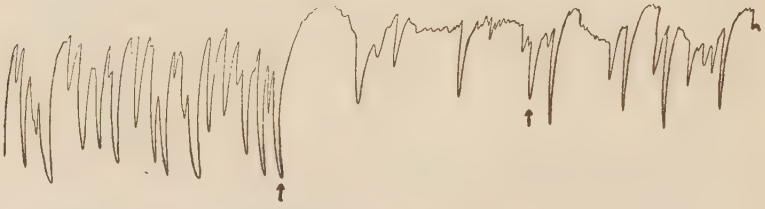
4. Vipera ammodytes (Trockensubstanz) einer Lösung 1 : 1000 in 80 ccm Ringer (nichtschwangerer Uterus)

Abb. 4. Einem nichtschwangeren Uterus wurde seiner Nährlösung Vipera ammodytes-Toxin hinzugegeben. Der Uterus erfuhr einen erhöhten Tonus mit zunächst ungleichmäßigen Kontraktionen. Nach der 2. und 3. Beifügung des genannten Schlangengiftes zeigte er bei der erhalten gebliebenen Tonussteigerung durch die erste Gabe regelmäßigere Kontraktionen.



5. Vipera ammodytes (Trockensubstanz) einer Lösung 1 : 1000 in 80 ccm Ringer (schwangerer Uterus)

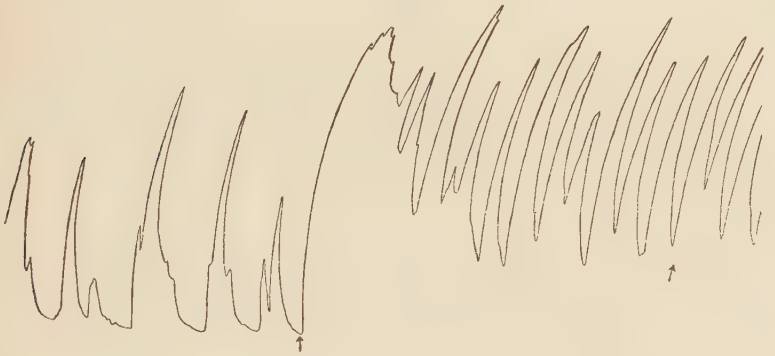
Abb. 5. Vipera ammodytes-Toxin beeinflußt den graviden Uterus im Sinne einer starken Tonussteigerung bei tetanischen Kontraktionen.



6. Crotalus (Lösung 1 : 100 000)

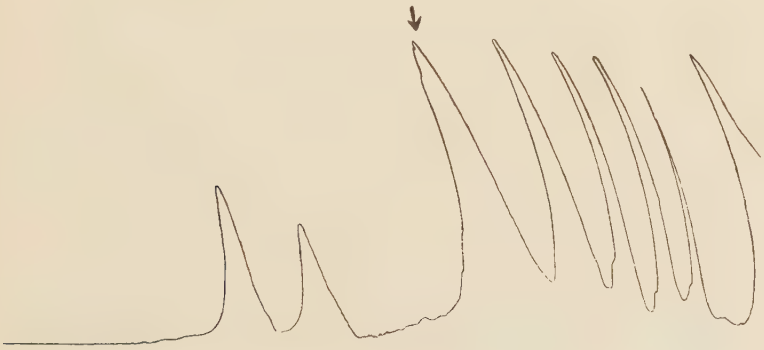
Abb. 6 läßt die Beeinflussung des überlebenden, nichtschwangeren Meerschweinchen-Uterus durch Crotalusgift er-

kennen. Nach Zugabe dieses Giftes tritt eine beträchtliche Tonussteigerung auf. Nach bald vorübergehenden starken Kontraktionen stellten sich unter geringer Tonusabnahme ziemlich regelmäßige Bewegungen ein.



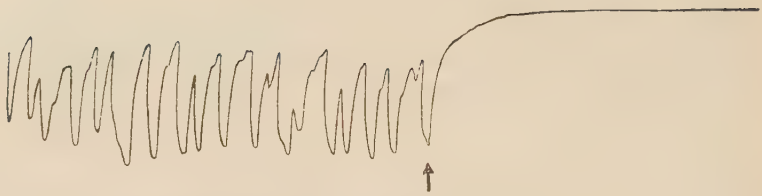
7. *Ancistrodon contotrix (Lösung 1 : 100 000)*

Abb. 7 illustriert die Wirkung des Giftes der Schlange Ankistrodon contotrix auf den Meerschweinchen-Uterus. Die automatischen kräftigen Kontraktionen erfahren auf dieses Schlangengift hin lebhafte Beschleunigung und Regularisierung der Bewegungen bei einer Tonussteigerung.



8. Mocassin (Lösung 1 : 100 000)

Abb. 8. Das Gift der Mocassinschlange übt auf den Meerschweinchen-Uterus starke Tonussteigerung mit tetanischem Charakter aus.

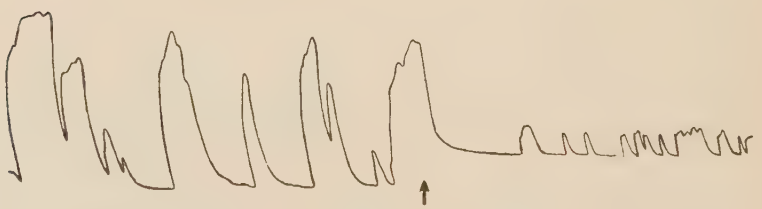


9. 1/10 ccm Cinobuffagin in 80 ccm Ringer

Abb. 9. Unter der Einwirkung des Krötengiftes Cinobuffagin sehen wir eine Tonussteigerung und langes Verharren in tetanischem Zustand.

10. 0,7 Samandarin in 5 ccm Ringer

Abb. 10. 0,7 mg Samandarin in 5 ccm Ringer gelöst, rufen auf den nichtgraviden Uterus nach normalen automatischen Bewegungen eine lähmende Wirkung hervor, der erst nach einiger Zeit bei niedrigem Tonus sich unregelmäßige, schwache Kontraktionen anschließen.



11. 0,7 mg Samandarin in 5 ccm Ringer (gravider Uterus)

Abb. 11. Wir sehen, daß der gravide Meerschweinchen-Uterus auf dieselbe Dosis Samandarin in gleichem Sinne reagiert, wie der nichtgravide.

Zusammenfassung.

Tierexperimentelle Versuche sollten prüfen, welche Wirkungen Kolitoxin, die Gifte von Schlangen, Kröten und Salamandern auf den exstirpierten, nach der Methode von E. Kehrer überlebend gehaltenen virginellen und graviden Uterus von Meerschweinchen ausüben.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1) Zur Anwendung kamen Kolitoxin, die Gifte von Vipera ammodytes, Krotalus Ancistrodon contotrix und Mocassin. Ferner wurden das Krötengift Cinobuffagin und das Salamandergift Samandarin auf ihre Wirkung hin untersucht.

2) Der virginelle, gravide und frisch puerperale exstirpierte und überlebend gehaltene Meerschweinchen-Uterus reagierte auf kolitoxinhaltiges Fruchtwasser bei enormer Tonussteigerung mit starken, tetanusartigen Kontraktionen. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch mit dem, das Ohwerk am schwangeren überlebenden Meerschweinchenuterus erhalten hatte. Worauf dieser Unterschied beruht, ließ sich bis jetzt nicht klären. Es ist möglich, an den Unterschied in dem Koli-Ausgangsmaterial zu denken.

3) Vipera ammodytes-, Crotalus- und Mocassin-Toxin bewirken bei dem nichtgraviden Meerschweinchen-Uterus beträchtliche Tonussteigerung.

4) Mocassingift übt auf den nichtgraviden Meerschweinchen-Uterus starke Tonussteigerung mit tetanischem Charakter aus.

5) Durch das Gift der Ankistrodon contotrix erfährt der nichtgravide Uterus bei Tonussteigerung lebhafte Beschleunigung und Regularisierung der Bewegungen.

6) Vipera ammodytes-Toxin beeinflußt den graviden Uterus im Sinne einer starken Tonussteigerung bei tetanischen Kontraktionen.

7) Unter Einwirkung des Krötengiftes Cinobuffagin antwortet der nichtgravide Uterus mit Tonussteigerung und langem Beharren im tetanischen Zustand.

8) Das Salamandergift Samandarin ruft bei dem nichtgraviden und graviden Meerschweinchen-Uterus eine Lähmung hervor.

9) Aus diesen Versuchen ist zu ersehen, daß der Angriffspunkt aller der zu den Versuchen verwandten Toxine

peripher und zwar in der Wand des Uterus selbst gelegen ist, da das Organ auf Grund der Versuchsanordnung von jeder zentralen Beeinflussung frei ist. An welcher Stelle allerdings die Toxine den Uterus angreifen, ob in der Muskulatur oder in den Nervenfasernetzen, darüber können auch diese Versuche keinen Aufschluß geben. Es taucht auch hier wieder die alte Frage nach dem „myogen" oder „neurogen" auf.

10) Besonderer Erwähnung bedarf, daß alle Schlangen- und Krötengifte ungefähr die gleiche erregende Wirkung auf den überlebenden Uterus des nichtträchtigen und trächtigen Meerschweinchens besitzen, während im Gegensatz dazu das Salamandergift eine hemmende und lähmende Wirkung ausübt.

11) Nach den Versuchen wäre daher zu erwarten, daß bei schwangeren Frauen, die von Schlangen gebissen werden, eine vorzeitige Unterbrechung der Gravidität im Sinne der Fehl- und Frühgeburt eintritt.

Eine praktische Bedeutung der Salamandergiftwirkung ist nicht zu erwarten.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. E. Kehrer für die Ueberlassung des Themas zu vorliegender Arbeit sowie für die außerordentlich mühevolle Mitarbeit recht herzlich zu danken.

Nicht minder aufrichtig sei Herrn Prof. Dr. W. Pfannenstiel gedankt, der mir in liebenswürdiger Weise zu Versuchszwecken verschiedene Bakterienkulturen überließ, Herrn Prof. Dr. Gessner vom Pharmakologischen Institut der Universität Marburg und dem Pharmakologischen Institut der Univerität Heidelberg für die freundliche Ueberlassung der bei meinen Versuchen verwandten Gifte.

Literatur.

Blumenreich: Experimente zur Frage nach den Ursachen des Geburtseintrittes. Arch. Gynäk. 1904, Bd. 71. S. 135.

Dahl, in L. R. Müller: Das vegetative Nervensystem. Berlin. 1920.

—— Die Innervation der weiblichen Genitalien. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1916, Bd. 78, S. 539.

Dellepione: L'asione della bile a dei suvi priuci pali componenti sulla contrazione della fibra musculare uterina. Fol. gynaecol. 1924, Bd. 19. S. 217. Ref. Ber. über d. ges. Gyn. u. Geb. 1925. Bd. 6. S. 259.

v. Esveld: Verhalten von plexushaltigen und plexusfreien Darmmuskelpräparaten. Arch. f. exop. Path. und Pharm. 1928, S. 347.

Faust, E. S.: Die tierischen Gifte. 1906.

—— Ueber die Natur der Schlangengifte. Handbuch der biochem. Methoden, 1906, S. 828.

—— Beiträge zur Kenntnis des Salamanderalkaloids. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. T. 43, 1899, S. 84.

Flößner u. Kirsten: Biochemische Untersuchungen über das menschliche Fruchtwasser. Z. f. Biol. 1926, Bd. 84, S. 510.

Flury: Untersuchungen am ausgeschnittenen menschlichen Uterus. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1924, Bd. 87, S. 291.

Gessner, O.: Wirkung der Krampfgifte Strychnin, Pikrotoxin und Samandarin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 167.

Hassmann und Scharfetter: Ueber die Wirkung von Coli- und Paracoli-Kulturinfiltraten auf den überlebenden Kaninchendarm. Zeitschr. f. Kinderheilkunde. Bd. 56, Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1935. Nr. 10. S. 312.

Holste, A.: Untersuchungen am überlebenden Uterus. Arch. f. exp. Path. i. Pharm. 1923, dB. 96, S. 1.

Houssay, B. A. Negrete, J. u. Mazzocco, P.: Accion de los venenos de serpientes sobre el nervio y emusculo aislados. Rev. de la Asoc. Méd. Argentina 35, Num. 216, 1922.

Kehrer, E.: Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. Gynäk. 1907, Bd. 81, S. 160.
— — Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1908, Bd. 58, S. 366.
— — Einfluß der Galle auf die Uterusbewegungen. Arch. Gynäk. 1908, Bd. 84, S. 687.
— — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Mutterkornpräparate. Arch. Gynäk. 1909, Bd. 84. S. 610.
— — Die motorischen Funktionen des Uterus und ihre Beeinflussung durch Wehenmittel. München. Med. Wschr. 1912, S. 1831.
Kehrer, F. A.: Beitr. zur vergleich. u. experiment. Geburtsheilkunde, Gießen 1868.
Läwen, A. u. Dittler, R.: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Bakterientoxine auf die Gefäßwand. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 13, S. 3.
— — Untersuchungen über die Wirkung von Bakterientoxinen sowie von Blut, Fruchtwasser, Harn, Galle und Pankreassaft auf den isolierten Dünndarm. Ebenda, 1914, Bd. 3, S. 1.
Lewin, L.: Die Fruchtabtreibung durch Gifte und andere Mittel, 1925.
Magenta, M. A.: Accion de los venenos der serpientes sobre el coroson. Rev. de la Asoc. Méd. Argentina 35, Num. 217, 1922.
Otero, M. J.: Sobre la accion proteolitica de los venenos serpientes.
Pawlowsky, E. N.: Gifttiere und ihre Giftigkeit, 1927.
Phisalix, C.: Venins et animanx venimenx dans série animale. Rev. Scientifique Paris 1897.
Wieland, H. u. Alles, R.: Ueber den Giftstoff der Kröte. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft 55, 46, S. 1781, 1922.

Lebenslauf.

Geboren bin ich, Helmut Storch, am 5. April 1908 als Sohn des Hoteliers Wilhelm Storch und seiner Ehefrau Alma, geb. Kaschuga in Oberhausen/Rhld.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch wurde ich in die Oberrealschule zu Witten a. d. Ruhr aufgenommen, die ich bis Quarta besuchte. Hierauf trat ich in das humanistische Gymnasium zu Neuwied a./Rhein ein, wo ich Ostern 1930 die Reifeprüfung bestand. Widmete mich dann dem Studium der Medizin an der Universität Marburg. Nach bestandenem Physikum im Herbst 1932 studierte ich ein klinisches Semester in München, die letzten 5 Semester an der Universität zu Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Claussen, Dittler, Göppert, Grüneisen, Jakobshagen, Kutscher, Meerwein, Nauck.

in München: Borst, Lexer, Müller.

in Marburg: Baur, Boeminghaus, Eimer, Freudenberg, Grüter, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Naujoks, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.